

Utilisation d'un modèle de survie relative pour comparer le risque de décès des patients transplantés rénaux par rapport à des patients restés en dialyse après inscription sur liste d'attente de transplantation

Marine Lorent, Katy Trébern-Launay, Magali Giral et
Yohann Foucher

EA 4275 - SPHERE bioStatistics, Pharmacoepidemiology and Human
sciEnces REsearch, Université de Nantes.
Institut de Transplantation, Urologie, Néphrologie (ITUN), Inserm U1064,
CHU de Nantes.

20 Mai 2015

⇒ 2 traitements possibles :

- la **dialyse**
- la **transplantation rénale**

Constats :

- Transplantation = traitement de choix de l'IRT
 - Gain en survie
 - Gain en qualité de vie
 - Coût inférieur
- Pénurie de greffons

Objectif : Améliorer l'efficacité de la transplantation

- Adapter la prise en charge
- **Optimiser l'allocation des greffons**

- Introduction
- Matériel
- Méthode
- Résultats
- Discussion
- Références



- ✓ J0 : Pré-greffe
- ⇒ Nécessité d'identifier les patients avec le plus de bénéfice et le moins de risque pour la transplantation
- ⇒ Etude de la mortalité liée à la transplantation
Population de référence = Dialysés inscrits sur liste d'attente

Etude de Wolfe et al. (NEJM, 1999)

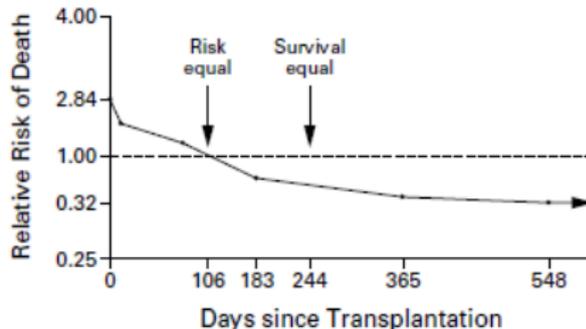
⇒ Méthodologie adéquate :

- **Modèle de Cox**

Transplantation : variable explicative dépendante du temps

- **Objectif : Evaluer l'effet de la transplantation**

⇒ Résultats :



⇒ **Limite** :

- Seules les variables communes aux transplantés et aux dialysés pouvaient être analysées.

- ☞ Modéliser la **mortalité relative** des patients transplantés par rapport à celle de patients comparables restés en dialyse et inscrits sur liste d'attente (LAT)
- Profils de **sur-risque**, **sous-risque** de décès par rapport à la dialyse
 - **Temps de transition** post-transplantation
Passage d'un **excès de risque** de décès → **défaut de risque** de décès des transplantés / aux dialysés

Patients issus de la cohorte française multicentrique **DIVAT**

- Adultes au moment de l'inscription sur LAT
- Transplantés d'un rein pour la 1ère fois à partir de 1996
- Centres historiques de DIVAT : Nantes, Necker, Nancy, Montpellier, Toulouse et Lyon
- Transplantés à partir d'un greffon provenant d'un donneur décédé
- Traités par dialyse à partir de 1995

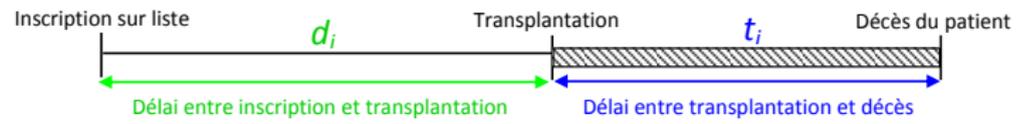
⇒ **TOTAL = 3941 patients transplantés**

Population de référence

⇒ **9852 patients dialysés inscrits sur LAT issus du registre **REIN****

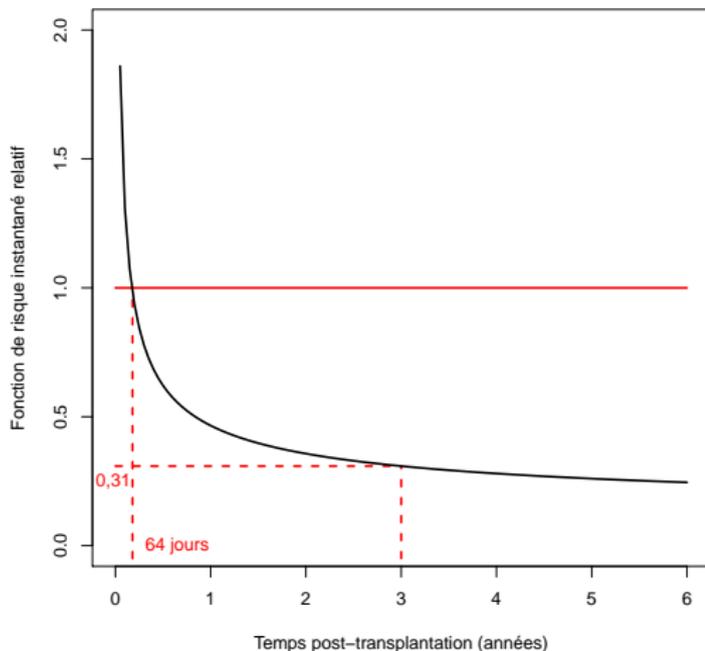
Modèle à risques instantanés multiplicatifs

- Survie observée corrigée par la survie attendue estimée à partir d'un groupe de référence - *Andersen et al. (Biometrics, 1989)*
- Risque instantané de décès observé chez les transplantés donné par : $\alpha_O(t_j | Z_{Pj}, Z_{Ri}) = \alpha_P(d_j + t_j | Z_{Pi}) \alpha_R(t_j | Z_{Ri})$
- Notations :
 - α_P : risque instantané de décès attendu chez les dialysés
 - α_R : risque instantané de décès relatif à la transplantation
 - Z_{Pi}, Z_{Ri} : vecteurs de covariables associés à la mortalité attendue, à la mortalité relative
 - d_j, t_j :



- **Objectif** : Estimer le temps t_j^* à partir duquel le risque de décès devient inférieur à celui observé en dialyse $\Rightarrow \alpha_R(t_j^* | Z_{Ri}) < 1$

Modèle à risques multiplicatifs sans variable explicative



- ⇒ En moyenne, risque de décès plus élevé chez les transplantés pendant les **64 premiers jours** (*Wolfe et al.* : 106 jours)
- ⇒ Risque relatif à 3 ans post-transplantation : **0,31** (*Wolfe et al.* : 0,32)

Variables explicatives de la mortalité relative

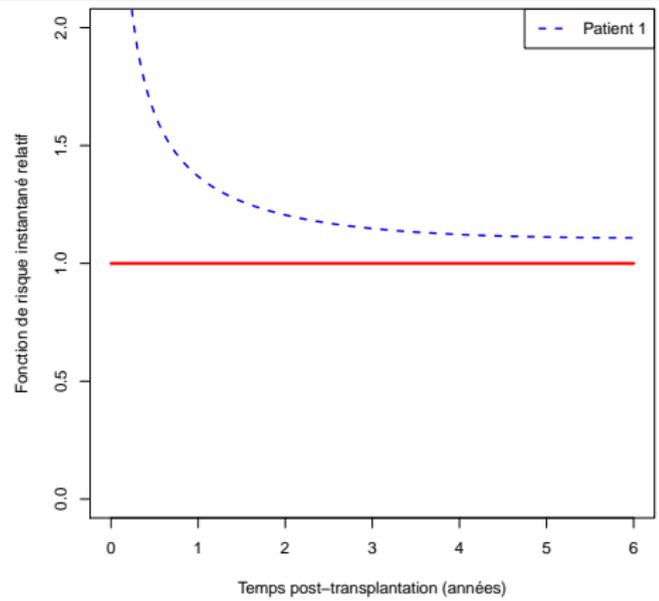
- Introduction
- Matériel
- Méthode
- Résultats
- Discussion
- Références

	Exp(Coef)	IC à 95%	p-value
Variables seulement prises en compte dans le risque relatif aux transplantés			
Sexe du receveur (homme / femme)	1,32	[1,08 ; 1,61]	0,0064
Age du donneur (années), ref : < 50			
50 - 59	1,50	[1,16 ; 1,95]	0,0021
≥ 60	1,62	[1,24 ; 2,13]	0,0005
Sérologie CMV du donneur (positive / négative)	1,24	[1,04 ; 1,48]	0,0183
Temps d'ischémie froide (heures), ref : < 24			
24 - 36	1,01	[0,82 ; 1,25]	0,9343
> 36	1,48	[1,09 ; 2,02]	0,0121
Variables déjà prises en compte dans le risque attendu			
Age du receveur (années), ref : < 40			
40 - 49	1,35	[0,94 ; 1,94]	0,1066
50 - 59	1,72	[1,21 ; 2,45]	0,0023
≥ 60	2,16	[1,49 ; 3,15]	0,0001
IMC (kg.m ⁻²), ref : 18 - 30			
< 18	1,14	[0,73 ; 1,78]	0,5640
> 30	1,41	[1,11 ; 1,80]	0,0045
Durée de dialyse avant inscription (année), ref : < 1			
1 - 2	1,19	[0,95 ; 1,48]	0,1323
≥ 2	1,31	[1,04 ; 1,64]	0,0209
Année d'inscription sur liste (année), ref : < 2004			
1er Janvier 2004 - 7 Juillet 2009	1,13	[0,93 ; 1,37]	0,2204
7 Juillet 2009 - 31 Décembre 2011	1,31	[0,84 ; 2,06]	0,2356
Groupe sanguin, ref : A et AB			
O	1,60	[1,32 ; 1,92]	< 0,0001
B	1,58	[1,16 ; 2,17]	0,0042
Antécédent cardiaque (positif / négatif)	1,33	[1,11 ; 1,60]	0,0025
Immunisation anti-HLA de classe I (positive / négative)	2,19	[1,73 ; 2,78]	< 0,0001
Immunisation anti-HLA de classe II (positive / négative)	1,40	[1,07 ; 1,82]	0,0127

CMV, Cytomegalovirus ; IMC, Indice de Masse Corporelle

Fonction de risque relatif prédite individuelle - Exemple 1

- Introduction
- Matériel
- Méthode
- Résultats
- Discussion
- Références

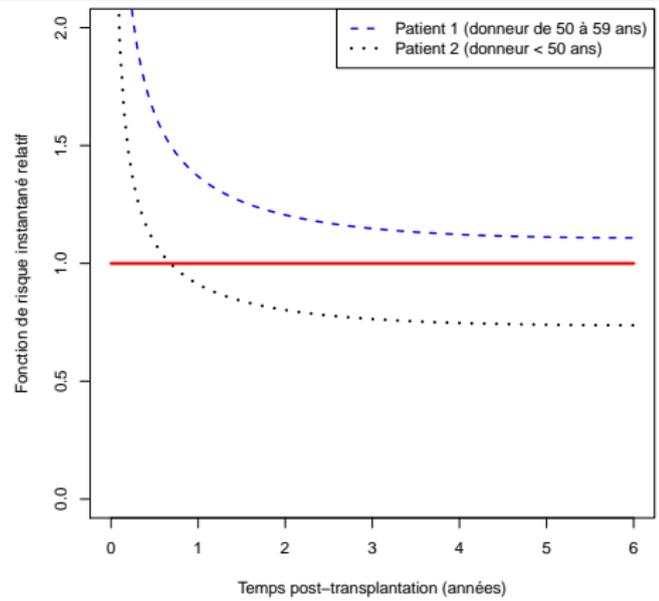


Patient avec de nombreux facteurs de risque :

- Homme, + 60 ans, antécédents cardiaques, obèse, dialyse avant inscription > 2 ans, groupe O, immunisation anti-HLA classe II positive, donneur de 50 à 60 ans et ischémie froide de 24 à 36h
- ⇒ Aucune phase de **sous-risque de décès** par rapport à la dialyse

Fonction de risque relatif prédite individuelle - Exemple 2

- Introduction
- Matériel
- Méthode
- Résultats
- Discussion
- Références



Autre patient avec de nombreux facteurs de risque :

- Homme, + 60 ans, antécédents cardiaques, obèse, dialyse avant inscription > 2 ans, groupe O, immunisation anti-HLA classe II positive, **donneur < 50 ans** et ischémie froide de 24 à 36h
- ⇒ Phase d'**excès de risque** de décès de **248 jours** (≈ 8 mois)

Conclusion

- ⇒ **Approche originale** permettant :
- de comparer l'effet de facteurs de risque sur 2 populations :
7 variables avaient des **effets** \neq dans chacun des groupes
 - d'ajuster sur des facteurs spécifiques à la population d'intérêt
- ⇒ Identification de **profils de patients** avec un bénéfice **tardif** ou **précoce** de la transplantation
- ⇒ Information temporelle utile pour la décision de transplantation

Principale limite / perspective

Non prise en compte de la qualité de vie du patient

Références

- Wolfe RA, Ashby VB, Milford EL, AO Ojo, *et al.* **Comparison of mortality in all patients on dialysis, patients on dialysis awaiting transplantation, and recipients of a first cadaveric transplant.** *N Engl J Med* 1999.
- Andersen PK, Vaeth M. **Simple parametric and nonparametric models for excess and relative mortality.** *Biometrics* 1989.
- Trébern-Launay K, Foucher Y, Giral M, *et al.* **Competing Risks of Death and Transplantation for End-Stage Renal Disease Waitlisted Patients : a Mixture Model opening new Perspectives in Graft Allocation.** *Submitted.*
- Oniscu GC, Schalkwijk AAH, Johnson RJ, *et al.* **Equity of access to renal transplant waiting list and renal transplantation in scotland : cohort study.** *Bmj* 2003.
- Rao PS, Schaubel DE, Guidinger MK, *et al.* **A comprehensive risk quantification score for deceased donor kidneys : the kidney donor risk index.** *Transplantation* 2009.
- Liem YS, Bosch JL, Hunink MGM. **Preference-based quality of life of patients on renal replacement therapy : a systematic review and meta-analysis.** *Value Health* 2008.